

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier
Arbeit unter der Leitung von Dr. A. Labhart

Die Funktion der Nebennierenrinde in der Insulingegenregulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

Vorgelegt von
RUDOLF FROESCH
von Zofingen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. H. Rossier

Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0086

Aus der medizinischen Universitätspoliklinik Zürich
Direktor: Prof. Dr. P. H. Rossier
Arbeit unter der Leitung von Dr. A. Labhart

Die Funktion der Nebennierenrinde in der Insulingegenregulation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der medizinischen Fakultät der Universität
ZÜRICH

Vorgelegt von
RUDOLF FROESCH
von Zofingen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. P. H. Rossier

Zürich 1954
Druck von Benno Schwabe & Co
Basel



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
85. Jahrgang 1955, Nr. 6, Seite 121

Die Hypoglykämie als wesentliches Symptom des Morbus Addison wurde zuerst von *Porges* (1) im Jahre 1910 an Hand von Blutzuckerbestimmungen erkannt und beschrieben. Während man früher die Ursache des Morbus Addison ausschließlich im Ausfall des Markhormons der Nebenniere sah, wurde schon um die Jahrhundertwende vermutet, daß auch der Ausfall der Nebennierenrinde (NNR) daran beteiligt sei (2). *Pollak* (3) führte dafür den Beweis, indem er beim Addison-Patienten im Gegensatz zum nebennierengesunden Menschen mit Adrenalininjektionen keine Glykosurie auszulösen vermochte.

Das schon lange gesuchte blutzuckersenkende Prinzip wurde 1922 von *Banting* und *Best* (4) im Insulin gefunden. *Houssay* (5) zeigte durch Hypophysektomie am pancreasdiabetischen Tier bald danach, daß die Blutzuckerkonzentration nicht von einem Hormon allein gesteuert wird, sondern durch das Gleichgewicht zweier antagonistisch wirkender Hormongruppen. Die Hypophysektomie wirkt sich dabei sowohl durch den Ausfall der Hypophysenvorderlappenhormone als auch durch die daraus resultierende Nebennierenatrophie aus.

Daß die Insulinhypoglykämie mit einer Adrenalinausschüttung beantwortet wird, ist seit langem bekannt (6). Die direkte Messung der NNR-Aktivität in der Hypoglykämie jedoch war bis vor kurzem aus technischen Gründen nicht möglich. Der vielfach als Maß der NNR-Aktivität gewertete Eosinophilensturz ist nicht spezifisch, da er unter anderm auch durch die Adrenalinausschüttung mitbedingt wird. Die Bestimmung der Urinsteroide läßt Rückschlüsse auf kurzfristige Schwankungen in der NNR-Sekretion nicht zu, da die Rindenhormone zum Teil erst nach Inaktivierung

und Umbau mit einer gewissen Latenzzeit ausgeschieden werden. Die von *Nelson* und *Samuels* (7) im Jahre 1952 angegebene Methode zur Bestimmung der 17,21-Hydroxycorticosteroide im Blut gestattet, unter klinischen Bedingungen die Konzentration der NNR-Hormone im Plasma mit genügender Genauigkeit quantitativ zu erfassen. Es war nun unser Bestreben, die Aktivität der NNR unter dem Einfluß der Hypoglykämie mittels dieser Methode zu messen, wobei unsere Fragestellung lautete:

1. Geht die Insulingegenregulation mit einer Veränderung der 17,21-Hydroxycorticosteroidkonzentration im Blut einher?

2. Wie verhält sich die Blutcorticoidkonzentration bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom, bei denen infolge des gestörten Hypophysenvorderlappen-NNR-Systems eine Regulationsmöglichkeit durch die 17,21-Hydroxycorticosteroide nicht zu bestehen scheint?

Methodik

Die Extraktion der kohlenhydrataktiven NNR-Hormone aus dem Plasma erfolgte nach der Methode von *Nelson* und *Samuels* (7), die durch chromatographische Anreicherung Mikrobestimmungen der Plasmacorticoide mit der von *Porter* und *Silber* (8) entwickelten Farbreaktion gestattet.

Alle im Blut vorhandenen 17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroide, das Hydrocortison (Compound F Kendall), das Cortison (Compound E Kendall) und das 17-Hydroxy-11-Desoxycorticosteron (Compound S Reichstein), ergeben mit Phenylhydrazin in saurem Milieu eine Gelbfärbung, die auf der Bildung von Phenylhydrazonen beruht. Ihr Absorptionsmaximum liegt bei 410 m μ .

Papierchromatographische Analysen zeigten, daß das Hydrocortison weitaus den größten Teil der im Blut vorhandenen Corticoide ausmacht (7).

Die Methodik von *Nelson* und *Samuels* wurde in folgenden Teilen leicht abgeändert:

1. Die mit Florosil gestopften Chromatographieröhren wurden vor Gebrauch mit 30 cm³ alkoholfreiem Chloroform und 45 cm³ 25%igem Methanol-Chloroform gewaschen und je 2 Stunden bei 120° C resp. 180° C getrocknet.

2. Die Farbreaktion (Ablesung im Beckmannschen Spektrophotometer und Berechnung) wurde nach der von uns etwas abgeänderten Methode von *Bayliss* und *Steinbeck* (9) ausgeführt, die der Bildung unspezifischer Farbreaktionen mit H₂SO₄ Rechnung trägt.

a) *Farbreaktion*. Der verdampfte Rückstand des durch die Chromatographieröhren geschickten, die Plasmacorticoide enthaltenden 25%igen Methanol-Chloroforms wird in 0,6 cm³ Methanol aufgelöst. Davon werden je 0,2 cm³ in Röhrchen von 2 mm Durchmesser hinüberpipettiert, wovon eines mit 0,3 cm³ verdünnter Schwefelsäure, das andere mit 0,3 cm³ Phenylhydrazin-Schwefelsäure versetzt wird. Nach 1stündigem Erhitzen im 60° C warmen Wasserbad werden die Reagensröhrchen in kaltem Wasser rasch abgekühlt und unter kräftigem Schütteln 0,2 cm³ Aether zur Klärung von Trübungen hinzugegeben.

Vor der Ablesung im Beckmannschen Spektrophotometer werden die die Phenylhydrazone und die Schwefelsäure enthaltenden Mikrocuvetten kurz auf 70° C erhitzt, womit allfällig noch vorhandene Trübungen vollständig zum Verschwinden gebracht werden.

b) *Die Ablesung im Beckmannschen Spektrophotometer bei 410 mμ.* Die Ablesung der die Phenylhydrazone enthaltenden Mikrocuvetten erfolgt gegen ein Phenylhydrazin-Schwefelsäure-Methanolblanko, die Ablesung der die Schwefelsäure enthaltenden Mikrocuvetten gegen ein Schwefelsäure-Methanolblanko. Die Blankos werden mit der doppelten Menge von Reagentien, mit je 0,4 cm³ Methanol und 0,6 cm³ Schwefelsäure resp. Phenylhydrazin-Schwefelsäure hergestellt und werden ebenfalls 1 Stunde lang im 60° C warmen Wasser erhitzt.

Von allen Plasmaextinktionswerten wird der Blankoextinktionswert eines durch eine Chromatographiesäule geschickten Blankos abgezogen, so daß der bereinigte Extinktionswert des Plasmas folgendermaßen berechnet wird:

Ext. Pl. = Ext. Pl. Ph. — Ext. Pl. H₂SO₄ — (Ext. Bl. Ph. — Ext. Bl. H₂SO₄)
(Ext. = Extinktion, Pl. = Plasma, Bl. = Blanko, Ph. = Phenylhydrazin, H₂SO₄ = Schwefelsäure).

c) *Berechnung.* Für jede Chromatographieserie wurde eine neue Eichung mit 1 und 2 γ Hydrocortison einer Standardlösung, die ebenfalls durch Chromatographieröhren geschickt wurden, vorgenommen.

Die Ablesung der Standards erfolgt in der oben für die Plasmacorticoide beschriebenen Weise.

Die Berechnung der Plasmacorticoidwerte in γ%, auf die Extinktion des Standards 1 und 2 γ bezogen, geschieht in folgender Weise:

$$\begin{aligned} \text{Pl. } \gamma\% &= \frac{\frac{1}{\text{Ext. 1 } \gamma} + \frac{2}{\text{Ext. 2 } \gamma}}{2} \times \text{Ext. Pl.} \times 10 \\ &= \left(\frac{\frac{1}{2}}{\text{Ext. 1 } \gamma} + \frac{1}{\text{Ext. 2 } \gamma} \right) \times \text{Ext. Pl.} \times 10 \end{aligned}$$

(Mit dieser Berechnung kommt man auf dieselben Ergebnisse wie mit der von *Bayliss* und *Steinbeck* angegebenen Berechnungsart.)

Bemerkungen zur Methode. Jede Plasmacorticoidbestimmung wurde im Doppel ausgeführt, wofür 50–60 cm³ Blut benötigt wurden. Die Fehlergrenze betrug 0–15%. Die seltenen Doppel mit Divergenzen über 15% wurden ausgeschieden und die Bestimmungen wiederholt.

Die Blutzuckerbestimmungen erfolgten zumeist nach der Methode von *Hagedorn* und *Jensen* (10) und in einigen Fällen nach derjenigen von *Mendel* und *Hoogland* (11), die um ca. 20% niedrigere Werte ergibt als die erste.

Die Eosinophilenzählung wurde vorgenommen nach *Randolph* (12). Die Urincorticoide wurden nach der von *Silber* und *Porter* (8) entwickelten und von *Reddy* und Mitarb. (13) modifizierten Methode bestimmt (Butanol-extraktion).

Versuchsanordnung

1. *Insulintoleranztests* (14) *beim Normalen.* Das für alle Versuche verwendete glukagonfreie Insulin Novo wurde in einer Dosierung von 0,1 E/kg

i.v. verabreicht. Die Blutzuckerbestimmungen konnten aus labortechnischen Gründen nicht immer in den vorgeschriebenen kurzen Abständen vorgenommen werden. Blutcorticoid- und Eosinophilenbestimmungen wurden in 4 Fällen vor, 1 Std. und 4 Std. nach der Insulininjektion vorgenommen. In 3 Versuchen wurden die Blutcorticoide 0, 15, 30 und 60 Min. nach der Insulininjektion bestimmt. Die 17-Hydroxycorticoide im Urin wurden in 3 aufeinanderfolgenden 4-Std.-Sammelperioden vor, während und nach dem Versuch gemessen (7 Versuche).

2. *Insulinschockversuche.* Die Insulindosierung war individuell stark verschieden und variierte zwischen 70 und 350 E Insulin Novo i.m. Blutzucker-, Eosinophilen- und Blutcorticoidbestimmungen wurden vor der Insulininjektion, im tiefsten Schockstadium und nach der Kupierung des Schocks mit 280 g Glukose und nachfolgendem Mittagessen, nach durchschnittlich $5\frac{1}{2}$ Std. vorgenommen. Das Vollschockstadium wurde durchschnittlich $3\frac{1}{2}$ Std. nach der Insulininjektion erreicht.

Die Urincorticoidbestimmungen erfolgten in drei 4-Std.-Sammelperioden vor, während und nach dem Versuch. Die dritte Sammelperiode ließen wir kurz nach der Kupierung des Schocks beginnen.

3. *Insulinglukosetoleranztests* (14). Gleichzeitig mit der i.v. Insulinapplikation von 0,1 E/kg wurde 100 g in warmem Wasser gelöste Glukose oral zugeführt. Blutcorticoid- und Eosinophilenbestimmungen vor, 1 Std. und 4 Std. nach der Insulininjektion.

Die Urincorticoide wurden in zwei 4-Std.-Sammelperioden vor und während des Versuches bestimmt (2 Versuche).

4. *Insulintoleranztests bei 3 Patienten mit adrenogenitalem Syndrom.* Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den oben beschriebenen Insulintoleranztests bei den normalen Versuchspersonen (7 Versuche).

5. *ACTH-Tests nach Thorn bei Patient H. N.* Wir verwendeten 12 IE ACTH pro m² Körperoberfläche als i.v. Dauerinfusion über 8 Std., in diesem Fall 10 IE. Eosinophilenzählung und Blutcorticoidbestimmung erfolgten vor und nach Beendigung der 8-Std.-Infusion (3 Versuche).

Versuchspersonen

Für die Insulin- und Insulinglukosetoleranztests stellten sich 6 gesunde Studenten zur Verfügung. Außerdem wurden diese Tests an 3 Patienten, die zu Stoffwechseluntersuchungen auf der Abteilung der medizinischen Poliklinik lagen, vorgenommen. Von diesen litt ein Patient an Kleinwuchs und 2 Patienten an Hirsutismus.

Bei den Insulinschockpatienten handelte es sich um 4 Patienten der Anstalt für Epileptische in Zürich und einen Patienten der kantonalen Heilanstalt Burghölzli in Zürich¹. Die Versuche wurden an Patienten durchgeführt, bei denen gleichzeitig eine Indikation zur Schocktherapie und zum Aderlaß bestand. Wir wählten Patienten, die schon seit längerer Zeit unter Insulinbehandlung standen und regelmäßig in das Vollschockstadium kamen. Die Diagnose lautete bei 3 Patienten auf paranoide Schizophrenie, bei einem Patienten auf Epilepsie mit Erregungszuständen und in einem Fall auf neurotische Charakterentwicklung mit Depressionen.

¹ Wir sind den Herren Dr. F. Braun, Prof. M. Bleuler, Dr. T. Baumann und Prof. G. Fanconi für die Unterstützung unserer Arbeit zu bestem Dank verpflichtet.

Die Untersuchungen an 3 Patienten mit adrenogenitalem Syndrom wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Prader vom Kinderspital Zürich ausgeführt.

Patient H. N., 4⁹/₁₂jährig, kam in Behandlung wegen *Pubertas praecox*. Vorher hatten die Eltern an ihrem Knaben keine Besonderheiten beobachtet.

Die Abklärung des Falles erfolgte gemeinsam im Kinderspital Aarau¹, im Kinderspital Zürich¹ und in der medizinischen Poliklinik Zürich. H. N. imponierte als kräftiger, muskulöser Knabe (Herkulestyp). Tiefe, rauhe Stimme, Acne juvenilis, Pubesbehaarung, Penis: Länge 8 cm, Umfang 8 cm, Knochenalter: 7–8 Jahre, Hodenvolumen: beidseits 1,9 cm³, 17-Ketosteroide: 13–20 mg pro Tag, keine Elektrolyststörungen. Die Abdomenleeraufnahme nach perirenaler Insufflation ergab einen mandarinengroßen Nebennierentumor links, der sich in der Folge leicht exstirpieren ließ, da er gestielt und nirgends verwachsen war. Die histologische Diagnose lautete auf *Nebennierenrindenkarzinom* (pathologisches Institut, Zürich).

Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Wir führten an Patient H. N. je 3 Insulin- und ACTH-Tests aus. Je ein Insulin- und ACTH-Test wurde 10 resp. 11 Tage nach der Tumorexstirpation vorgenommen.

Bei Patient G. G., 39jährig, handelt es sich um einen Fall von familiärem kongenitalem adrenogenitalem Syndrom. Ein jüngerer Bruder litt an derselben Krankheit und starb 13jährig plötzlich an einer unbekannten Todesursache. Ein zweiter Bruder starb kurz nach der Geburt.

Der Patient war als Kleinkind sehr groß und kräftig. Mit 7 Jahren hörte das Wachstum auf unter den Zeichen der *Pubertas praecox*. Zur selben Zeit wurde eine indolente grobhöckerige Hodenvergrößerung beidseits bemerkt.

Die endgültige histologische Diagnose auf Grund der Hodenbiopsie lautete auf ektopisches NNR-Gewebe in beiden Hoden, nicht sicher differenzierbar von Leydig-Zell-Tumoren (Dr. Chr. Hedinger, pathologisches Institut, Zürich).

Bei Patientin M. S., 21jährig, handelt es sich ebenfalls um einen Fall von familiärem kongenitalem adrenogenitalem Syndrom. Eine jüngere Schwester leidet an derselben Krankheit.

Mit 6 Jahren trat Pubesbehaarung auf und mit 10 Jahren erfolgte Wachstumsstillstand bei starker Schambehaarung vom männlichen Typus und kräftiger Axillarbehaarung. Die Stimme war tief, die Brüste waren unentwickelt. Mit 13 Jahren Bartwuchs. Das äußere Genitale zeigte eine normale Vulva bei starker Clitorisvergrößerung. Uterus eher klein. Mit 14 Jahren wurde die rechte Nebenniere exstirpiert und darauf die Hypophyse röntgenbestrahlt. Es wurden dann 4 Ovocylinimplantationen vorgenommen von insgesamt 280 mg Ovocylin mit dem Erfolg, daß unregelmäßige Menses auftraten. Keine Mammaentwicklung. Mit 18 Jahren wurde mit der Cortisontherapie, meist 75 mg täglich per os, begonnen.

Die anfängliche 17-Ketosteroid-Ausscheidung von 61 mg pro die sank unter Cortison auf durchschnittlich 7 mg pro die und stieg nach Absetzen der Cortisontherapie wieder auf 18 mg pro die an. Unter dieser Behandlung wurden die Körperformen des Mädchens weiblicher, die Behaarung nahm ab, die Brustentwicklung blieb aber aus. Die anfänglich durch Ovocylin provozierten Menses wurden erst nach 1jähriger Cortisontherapie regel-

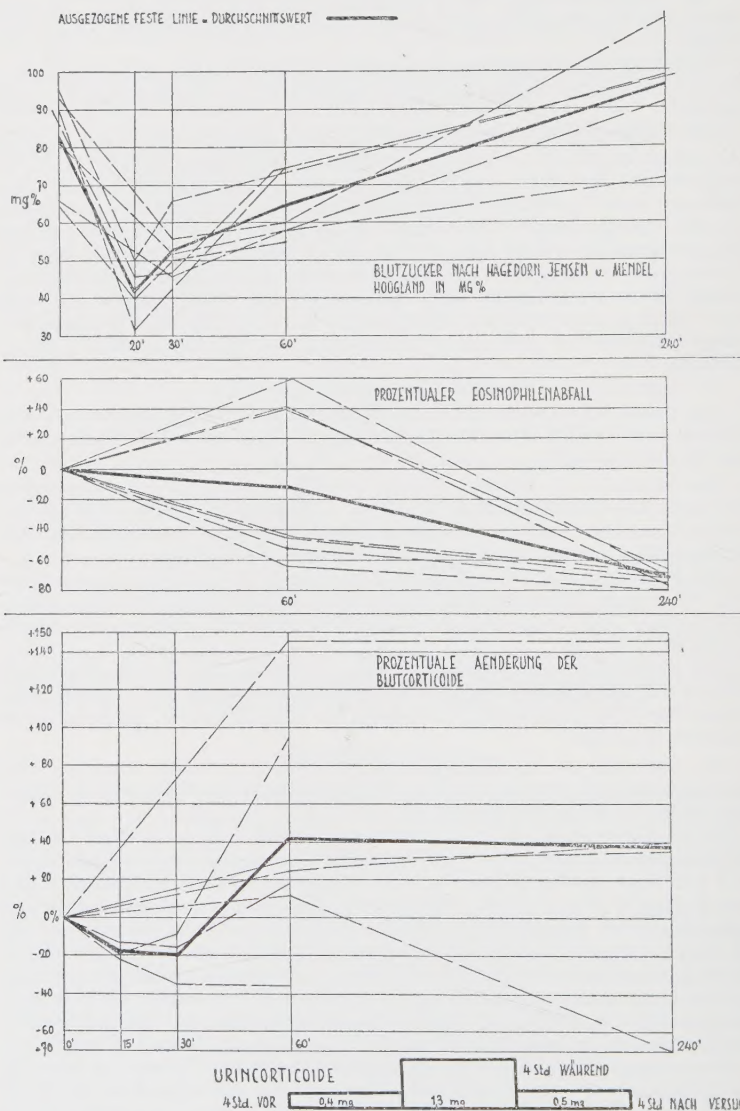


Abb. 1. Blutzucker, Eosinophile, Blut- und Urincorticoide beim Insulintest an normalen Versuchspersonen.

mäßiger. Die beiden Insulinversuche an Patientin M. S. wurden 8 resp. 90 Tage nach Beendigung der Cortisonbehandlung vorgenommen.

Ergebnisse

1. *Insulintoleranztests bei gesunden Versuchspersonen* (Abb. 1, Tab. 1).

a) *Initiales Absinken der Blutcorticoidkonzentration*: Aus Tab. 1 und Abb. 1 ist ersichtlich, daß 15 resp. 30 Min. nach der Insulininjektion ein Abfall der Blutcorticoidkonzentration zwischen —9 und —35% erfolgt.

Tabelle 1

Blutcorticoide beim Insulintoleranztest an 7 normalen Versuchspersonen

	Blutcorticoide in %				
	0'	15'	30'	60'	240'
R. F. 25♂	23,0			25,7	6,3
K. F. 27♂	7,7			18,8	18,8
U. F. 26♂	15,6			19,6	21,9
P. M. 17♂	13,6			17,6	18,3
R. F. 25♂	11,7	9,5	10,8	22,8	
E. B. 36♀	20,6	18,0	17,2	24,6	
L. C. 30♂	18,2	14,2	11,8	11,6	

b) *Anstieg der Blutcorticoidkonzentration nach 60 Minuten*: Nach einer Stunde steigen die Blutcorticoide um +12 bis +146%, im Durchschnitt um +42% an. Die Höhe des prozentualen Anstiegs kann nicht in Beziehung gebracht werden mit der Tiefe der Hypoglykämie.

Bei einer einzigen Versuchsperson, L. C., ergab sich nach einer Stunde kein Anstieg der Blutcorticoidkonzentration, sondern ein Abfall um —36%.

Das Verhalten der Eosinophilen nach einer Stunde war sehr einheitlich. Der Eosinophilensturz nach 4 Std. betrug im Mittel —72% und variierte zwischen —65 und —80%.

Die in drei 4-Std.-Perioden gemessene Corticoidausscheidung im Urin ergab in der mittleren Sammelperiode während des Versuchs eine stark erhöhte Ausscheidung von 17-Hydroxycorticoiden. Während in der 4-Std.-Periode vor dem Versuch durchschnittlich 0,4 mg 17-Hydroxycorticoide ausgeschieden wurden, fanden wir in den beiden folgenden Sammelperioden während und nach dem Versuch 1,3 resp. 0,5 mg.

2. Insulinschockversuche (Abb. 2, Tab. 2).

Abb. 2 und Tab. 2 veranschaulichen das Verhalten der Blutcorticoidkonzentration im Verlaufe des Insulinschocks. Die Leerwerte sind im Durchschnitt um 1,3 $\gamma\%$ höher als die der übrigen

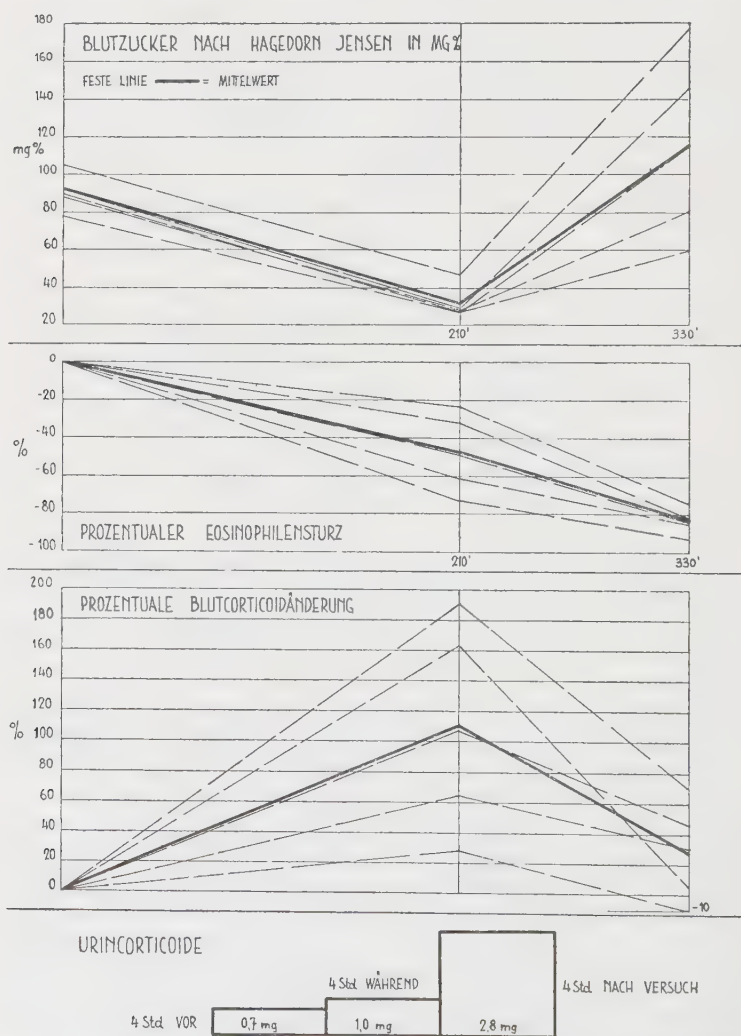


Abb. 2. Blutzucker, Eosinophile, Blut- und Urincorticoide im Insulinschock.

Tabelle 2
Blutcorticoide bei 5 Patienten im Insulinschock

		Blutcorticoide in $\gamma\%$		
		0'	210'	330'
C. Z. 63♂	70 E	20,0	25,7	18,3
F. B. 54♂	350 E	9,4	24,6	10,0
E. Z. 19♂	110 E	24,9	51,8	36,3
O. B. 41♂	160 E	13,7	40,0	24,4
C. B. 51♀	110 E	18,5	30,4	24,2

Versuchspersonen, was bei den erheblichen Spontanschwankungen des Blutcorticoidepiegels keine signifikante Erhöhung, wie man sie bei täglich mit hohen Insulindosen belasteten Menschen erwarten dürfte, darstellt.

Der Anstieg der Blutcorticoidekonzentration ist in unserer Versuchsanordnung im Moment des tiefsten Schockstadiums am höchsten und beträgt im Durchschnitt $+111\%$ bei einer großen Variationsbreite von $+29$ bis $+131\%$. Er kann nicht in Beziehung gesetzt werden mit der Tiefe der Hypoglykämie und dem Maß des Eosinophilensturzes. Es scheint vielmehr ein höherer Blutcorticoideanstieg zu erfolgen, wenn die Blutcorticoidekonzentration zu Beginn des Versuches niedrig war.

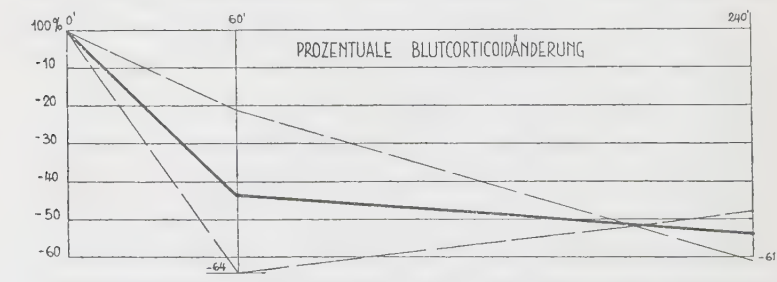
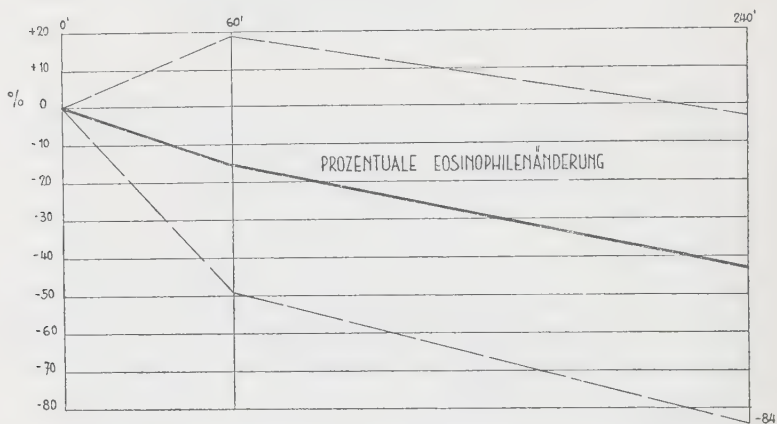
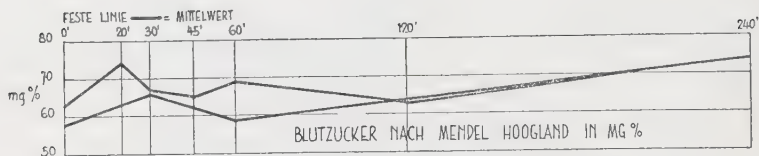
Die Werte nach der Kupierung des Schocks liegen nur noch um $+29\%$ über dem Ausgangswerte. Es folgt nach dem maximalen Anstieg der Blutcorticoidekonzentration also ein stärkerer Abfall als bei den Insulintoleranztests.

Der Eosinophilensturz beträgt nach $3\frac{1}{2}$ Std. durchschnittlich -48% , nach $5\frac{1}{2}$ Std. -84% bei einer Variationsbreite von -74 bis -93% .

Das höchste Maß der 17-Hydroxycorticoide-Ausscheidung im Urin wurde in der dritten 4-Std.-Sammelperiode gefunden, die wir ca. $\frac{1}{2}$ Std. nach der Kupierung des Schocks beginnen ließen. Die Werte betrugen in den drei Sammelperioden 0,7, 1,0 und 2,8 mg.

3. Insulinklucosetoleranztests (Abb. 3, Tab. 3).

Wie aus Abb. 3 und Tab. 3 hervorgeht, erfolgte in diesen beiden Versuchen kein Anstieg der Blutcorticoidekonzentration, sondern ein Abfall nach 1 Std. um -43% , nach 4 Std. um -54% . In einem Fall erfolgte ein Eosinophilensturz von -84% , obwohl keine Hypoglykämie zustande kam.



URINCORTICOIDE

4 Std. VOR

0,8 mg

0,6 mg

4 Std. WÄHREND VERSUCH

Abb. 3. Blutzucker, Eosinophile, Blut- und Urincorticoide beim Insulin-glukosetoleranztest an normalen Versuchspersonen.

Tabelle 3
Blutcorticoide beim Insulinglukosetoleranztest

	Blutcorticoide in $\gamma\%$		
	0'	60'	240'
H. B. 21♂	20,1	7,3	10,4
F. B. 34 ♀	12,4	9,8	4,9

Die Blutzuckerkurve zeigte in beiden Fällen einen leichten initialen Anstieg.

Die Urincorticoideausscheidung sank in der zweiten Sammelperiode von 0,8 auf 0,6 mg ab.

4. *Insulintoleranztests bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom* (Abb. 4, Tab. 4):

Der Blutzuckerverlauf entsprach in allen 5 Versuchen der Norm. In 2 Versuchen bei H. N., vor und nach der Tumorexstirpation, sank der Blutzuckerwert nur bis auf 52 resp. 59 mg%. In diesen beiden Versuchen erfolgte kein signifikanter Eosinophilensturz (nur -15 resp. -12%). In den übrigen Versuchen schwankte der Eosinophilensturz zwischen -29 und -87% . H. N., der nach der Operation eine Blutcorticoidekonzentration von nur $3 \gamma\%$ aufwies und bei dem keine Urincorticoide mehr nachweisbar waren, zeigte eine absolut normale Blutzuckerkurve, wobei der Tiefpunkt nach 30 Min. 59 mg% betrug. Die Nüchternblutcorticoidewerte betrugen bei H. N. vor der Operation durchschnittlich $22 \gamma\%$, 10 und 11 Tage nach der Operation $2,5 \gamma\%$, bei G. G. $5 \gamma\%$ und bei M. S. $14 \gamma\%$.

Zwei weitere Bestimmungen an anderen Patienten mit adrenogenitalem Syndrom ergaben 18 resp. $15 \gamma\%$.

Das Verhalten der Blutcorticoide während der Insulinbelastung war uneinheitlich. Bei allen 3 Patienten ergab sich je einmal ein der Norm entsprechender Blutcorticoideanstieg nach 60 Min. von $+22$, $+36$ und $+26\%$. In den 3 andern Versuchen sanken die Blutcorticoide in diesem Zeitpunkt um -10 , -62 und -11% ab.

Ein ebenso variables Verhalten fanden wir bei den 4-Std.-Werten. Die Urincorticoide der beiden 4-Std.-Sammelperioden vor und während der Versuche waren nicht signifikant verschieden.

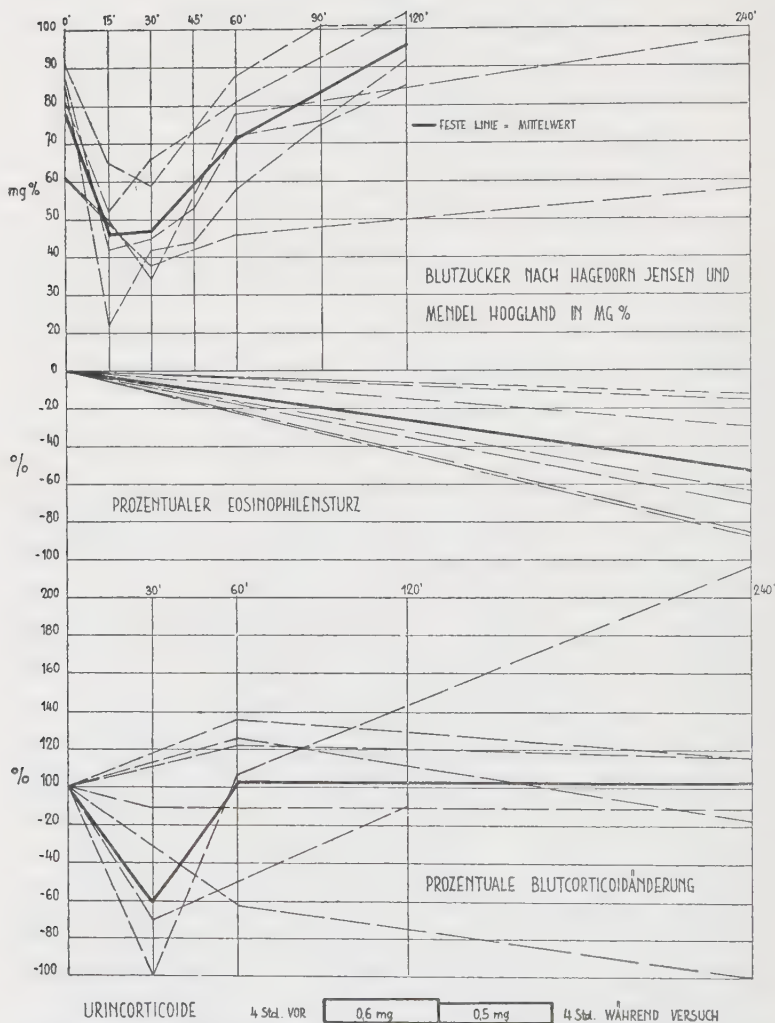


Abb. 4. Blutzucker, Eosinophile, Blut- und Urincorticoide während dem Insulintoleranztest bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom.

Tabelle 4

Blutcorticoide beim i.v. Insulintoleranztest an Patienten mit adrenogenitalem Syndrom

Blutcorticoide in $\gamma\%$							
H. N.				M. S.		G. G.	
	ante op.		post. op.				
0'	30,8	23,9	2,1	18,3	9,5	2,7	7,3
30'	9,3			16,2		0	
60'		29,0	0,8	16,2	12,0	2,8	9,9
120'	27,7						
240'		27,6	0	16,2	7,1	5,7	8,5

5. ACTH-Tests bei Patient H. N. (Tab. 5).

In den beiden präoperativ durchgeführten Versuchen erfolgte kein signifikanter Eosinophilensturz unter der i.v. ACTH-Infusion.

Tabelle 5

Blutcorticoide und Eosinophile bei 3 ACTH-Tests bei Patient H. N.

10 E ACTH in 8 Std.	ante operationem				post operationem	
	Blutcor- ticoide in $\gamma\%$	Eosino- phile	Blutcor- ticoide in $\gamma\%$	Eosino- phile	Blutcor- ticoide in $\gamma\%$	Eosino- phile
0'	23,0	300	13,3	195	3,4	500
8 Std.	22,6	204	15,3	278	4,3	82

Die Eosinophilen sanken einmal um -32% ab und stiegen einmal um 42% an. Postoperativ war der Eosinophilensturz signifikant und betrug -84% .

Die Blutcorticoidkonzentration in den beiden präoperativen ACTH-Versuchen sank einmal um -2% ab und stieg einmal um 15% an. Nach der Operation erfolgte auf i.v. ACTH ein Anstieg von $+25\%$.

Diskussion

Eine Interpretation unserer Versuche erfordert eine kurze Uebersicht über das bisher Bekannte der Wirkungsweise der am Kohlenhydratstoffwechsel und an der Blutzuckerregulation beteiligten Hormone.

Funktion der verschiedenen Hormone in der Blutzuckerregulation und im Kohlenhydratstoffwechsel

I. Das Insulin. – Es ist bis heute ein einziger blutzuckersenkender Faktor unter physiologischen Verhältnissen bekannt, das Insulin. Unter bestimmten Versuchsbedingungen wurde eine insulinähnliche Wirkung auch nach Applikation von Wuchshormon beobachtet (15, 16).

Ueber die verschiedenen Möglichkeiten der Angriffspunkte des Insulins wurde kürzlich von *Stadie* (17) ausführlich berichtet. Noch besteht keine völlig befriedigende Lösung, doch darf zur Zeit angenommen werden, daß eine wesentliche Funktion des Insulins darin besteht, dem Zellstoffwechsel Glukose vermehrt zugänglich zu machen. Den eigentlichen Wirkungsmechanismus betreffend stehen heute zwei Theorien im Vordergrund:

1. Insulin erhöht die Zellmembrandurchlässigkeit für Glukose und damit die Glukoseaufnahme durch die Zellen (18).

2. Insulin fördert die Phosphorylierungsprozesse, wie dies besonders von *Cori* (19) postuliert wurde. Es scheint sich dabei vorwiegend um die Phosphorylierung von Glukose zu Glukose-6-Phosphat zu handeln, da das Glukose-6-Phosphat, im Gegensatz zur nicht phosphorylierten Glukose, auch in Abwesenheit von Insulin dem Zellstoffwechsel zur Oxydation und Umwandlung in Glykogen und Fettsäuren zugänglich ist. Es scheinen wesentliche Unterschiede zwischen der Wirkungsweise von Insulin in Leber- und Muskelzellen zu bestehen, und es ist deshalb durchaus möglich, daß mehr als ein Mechanismus dabei zur Entfaltung kommt (20, 21). So wiesen z. B. kürzlich *Ashmore* und Mitarb. (41) auf wesentliche insulinabhängige Veränderungen in der Aktivität der Leber-Glukose-6-Phosphatase hin. Die beim gesunden, fastenden Menschen im Verlaufe des Insulintoleranztests auftretende Hypoglykämie wird nach ca. 120 Min. spontan behoben. Diese Normalisierung des Blutzuckers beruht nicht auf der Inaktivierung des Insulins (22, 23), sondern auf der Wirkung antiinsulinärer, blutzuckererhöhender Hormone. Daß dabei Nebenniere und Hypophyse im Vordergrund stehen, geht aus dem Fehlen der Insulingegenregulation der an Morbus Addison und Simmondsscher Krankheit leidenden Patienten hervor.

II. Die antiinsulinären, blutzuckererhöhenden Hormone. – Die blutzuckererhöhenden Gegenspieler des Insulins sind das Adrenalin,

die kohlenhydrataktiven Rindenhormone², Hydrocortison (Cpd F Kendall), Cortison (Cpd E Kendall), Corticosteron (Cpd B Kendall) und Dehydrocorticosteron (Cpd A Kendall), das Wuchshormon, das Glukagon und die Schilddrüsenhormone.

1. *Das Adrenalin und Noradrenalin.* Adrenalin wird in größeren Mengen im Nebennierenmark gefunden. Ob es auch dort gebildet wird, steht noch nicht fest, da man weiß, daß sowohl in vivo als auch in vitro Umbau von Noradrenalin in Adrenalin möglich ist; das Nebennierenmark könnte infolgedessen Bildungs-, Umwandlungs- oder Speicherstätte von Adrenalin sein. Das im Kohlenhydratstoffwechsel 8mal schwächer wirksame Noradrenalin (24) wird wahrscheinlich im sympathischen Nervensystem produziert, was daraus hervorgeht, daß Noradrenalin beim Addison-Patienten und beim Adrenalektomierten im Gegensatz zu Adrenalin in normalen Mengen im Urin ausgeschieden wird (25). Das Adrenalin und, weniger ausgeprägt, das Noradrenalin bewirken eine rasche Blutzuckererhöhung durch Glykogenolyse, d. h. Abbau von Leberglykogen zu Glukose und deren Abgabe an das Blut. Der Abbau des Muskelglykogens wird nur durch Adrenalin gefördert und führt nicht zu Glukose-, sondern zu Pyruvat- resp. Milchsäurebildung und deren Anstieg im Blut. Die Adrenalinglykogenolyse beruht wahrscheinlich auf der Verschiebung des Gleichgewichts zwischen der in Leber- und Muskelzellen vorhandenen aktiven und inaktiven Phosphorylase zugunsten der aktiven Form durch Resynthese von der inaktiven Form aus (26). Die aktive Phosphorylase beschleunigt dann die Umwandlung von Glykogen in Glukose-1-Phosphat und somit die Glykogenolyse. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß Adrenalin die Glukoseoxydation hemmt (27).

2. *Die kohlenhydrataktiven NNR-Hormone.* Die hauptsächlichsten Manifestationen der Glukocorticoide (40), die Erhaltung der Glykogendepots und die Erhöhung des Blutzuckers beim Menschen und Tier, wurden früher auf verschiedene Wirkungsmechanismen zurückgeführt. Es ist indessen wahrscheinlich, daß sich beides auf eine Förderung der Glukoneogenese (Leber) (21, 28) und vermehrte Mobilisation und Oxydation von Nicht-Kohlenhydrat-Brennstoffen (Peripherie) (42) zurückführen läßt. Die vom Eiweiß über die Amino- und Ketosäuren und von organischen Abbaustoffen zur Glukosesynthese führenden Prozesse werden durch die Glukocorticoide gefördert. Es steht dabei noch nicht fest, ob es sich um

² Die kohlenhydrataktiven Rindenhormone bezeichnen wir nach *Selye* als Glukocorticoide.

einen regelrechten Abbau von Eiweiß (kataboler Prozeß) oder lediglich um eine Hemmung der Eiweißsynthese (antianaboler Prozeß) handelt. Außerdem sind die Glukocorticoide für die Entfaltung der Adrenalinwirkungen in zwei Beziehungen unerlässlich:

a) Die Glukocorticoide erhalten das Leber- und Muskelglykogen als Angriffspunkt für die Adrenalinglykogenolyse.

b) Die Anwesenheit der Glukocorticoide ist eine Voraussetzung für das Zustandekommen des glykogenolytisch-hyperglykämischen Adrenalineffekts (permissive oder conditioning action) (29). Daß eine Adrenalinwirkung trotz voller Glykogendepots in Abwesenheit von Glukocorticoiden nicht möglich ist, zeigten *De Bodo* und *Sinkoff* (29) am adrenaletomierten Hund, bei dem die hyperglykämische Reaktion auf Adrenalin ausblieb.

3. *Das Wuchshormon.* Die verschiedenen Wirkungen und vor allem die genauen Angriffspunkte des Wuchshormons sind noch wenig bekannt. Daß das Wuchshormon oder ein anderer von ACTH verschiedener Hypophysenfaktor für den Kohlenhydratstoffwechsel wesentlich ist, geht daraus hervor, daß der hypophysektomierte Hund auch unter Cortisontherapie einen schwer veränderten Kohlenhydratstoffwechsel aufweist (29). Das Wuchshormon fördert den Eiweiß- und Glykogenaufbau und hemmt die Glukoseutilisation in der Peripherie (30). Dieser trophotrope Spareffekt des Wuchshormons führt beim Jungtier und der Ratte, die wegen zeitlebens ausbleibenden Epiphysenschlusses immer wachstumsfähig bleibt, unter N-Retention zum Wachstum. Die vom unter Wuchshormon stehenden Tier benötigten Kalorien scheinen vom Fettgewebe bezogen zu werden (31).

Der mit i.v. Glukoseapplikation erzeugte Anstieg des respiratorischen Quotienten bleibt aus, wenn gleichzeitig Wuchshormon verabfolgt wird (30). Diese Hemmung der Glukoseoxydation scheint auf der Blockierung eines der Abbauschritte, die vom Glukose-6-Phosphat zum Pyruvat führen, zu beruhen (32).

Für eine Wachstumsbeschleunigung durch das Wuchshormon ist ein intakter Inselapparat, der zu einer «Extrainsulinsekretion» (33, 34) fähig ist, notwendig. Beim ausgewachsenen Tier erfolgt unter Wuchshormon wegen der Unmöglichkeit vermehrter Eiweißanlagerung und Glykogenspeicherung ein Ueberangebot an Glukose, so daß schließlich Diabetes mellitus resultiert.

Außerdem stimuliert das Wuchshormon wahrscheinlich die Glukagonsekretion (35). Der insulinantagonistische Effekt des Wuchshormons scheint also auf der vom vermehrt sezernierten

Glukagon geförderten Leberglykogenolyse und auf der peripheren Glukoseoxydationshemmung des Wuchshormons selbst zu beruhen. Die toxischen und diabetogenen Wirkungen des Wuchshormons werden seltsamerweise durch Cortisonapplikation gemildert (29).

Da bisher Wirkungen des Wuchshormons auf den menschlichen Organismus nur ausnahmsweise gezeigt werden konnten, scheint uns eine eingehendere Besprechung des Wuchshormons in diesem Zusammenhang nicht notwendig zu sein.

4. *Das Glukagon* (hyperglycemic-glycogenolytic factor, H.G.F.). Als Bildungsstätte des Glukagons werden im allgemeinen die α -Zellen der Langerhansschen Inseln betrachtet. Es konnte indessen auch aus der Magen- und Dünndarmschleimhaut in kleineren Mengen extrahiert werden. Seine Sekretion wird unter anderm vom Wuchshormon reguliert (35). Es übt denselben glykogenolytischen Effekt auf das Leberglykogen aus wie das Adrenalin, indem es ebenfalls die Reaktivierung und Resynthese der aktiven Phosphorylase fördert (26). Das Muskelglykogen wird durch das Glukagon nicht beeinflußt. Da das Glukagon bisher nur im Pfortaderblut in größeren Mengen nachgewiesen wurde, wird angenommen, daß die Leber für das Glukagon eine Barriere darstellt.

5. *Die Schilddrüsenhormone*. Die Wirkungsweise der Schilddrüsenhormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist noch sehr wenig bekannt. Die gelegentliche Erhöhung des Blutzuckers durch die Schilddrüsenhormone scheint vor allem auf der Verbesserung der Zuckerresorption durch den Darm zu beruhen.

Diskussion der eigenen Versuche

Für die Beurteilung von Blutcorticoidwerten ist eine grundsätzliche Feststellung unerläßlich: Die Corticoidkonzentration im peripheren Blut stellt eine Resultante dar aus vier Komponenten, nämlich: Hormonproduktion, Abwanderung ins Gewebe, Abbau und Ausscheidung. Diese vier Komponenten lassen sich resultatmäßig nicht auseinanderhalten. Aus unseren Versuchen geht hervor, daß die NNR des normalen Menschen auf eine Hypoglykämie nach einem initialen Abfall der Blutcorticoidkonzentration mit einer Hormonausschüttung reagiert. Eine solche erfolgt nicht, wenn gleichzeitig mit dem Insulin Glukose verabfolgt und so die Hypoglykämie vermieden wird. Es resultiert dabei nur ein Absinken der Blutcorticoide, wie sie *Verzár* für den Glukoseabbau postuliert hat (36). Die Ursache der Corticoidausschüttung ist also die Hypo-

glykämie und nicht etwa das Insulin an sich. Die Größe der Corticoidausschüttung hängt in erster Linie von der Dauer und der Tiefe der Hypoglykämie ab. Wir fanden bei den Schockversuchen durchschnittlich einen doppelt so hohen Corticoidanstieg wie bei den Insulintoleranztests. Eine sich über $3\frac{1}{2}$ Stunden entwickelnde Hypoglykämie ist für die NNR ein kräftigerer Reiz als eine nach spätestens 2 Stunden vom Organismus spontan behobene Hypoglykämie.

In zweiter Linie scheint der Corticoidanstieg abhängig von der anfänglichen, im Verlaufe des Tages großen Spontanschwankungen (37) unterworfenen Glukocorticoidkonzentration zu sein. Es ergeben sich bei niedrigen Ausgangswerten höhere Blutcorticoidanstiege als bei hohen Ausgangswerten. Die Reaktion der Nebennierenrinde scheint wesentlich von deren momentaner Funktionslage abzuhängen. Die Bestimmung des Zeitpunktes der Aktivierung der Nebennierenrinde stößt auf Schwierigkeiten, da wir im peripheren Blut nur die Resultante zwischen Hormonproduktion und Abbau messen können. Die Tatsache, daß trotz des initialen Blutcorticoidabfalls 40 Min. nach der tiefsten Hypoglykämie ein eindeutiger Blutcorticoidanstieg gemessen wurde, deutet darauf hin, daß die Rindenhormonausschüttung kurz nach Erreichung der niedrigsten Blutzuckerwerte einsetzte.

Die Stimulierung der NNR erfolgt über das ACTH des Hypophysenvorderlappens. *Knick* (38) konnte eine Erhöhung der ACTH-Konzentration während des Insulinschocks nachweisen.

Es erhebt sich hier die Frage nach der Spezifität der Hypoglykämie als Stimulans der NNR, zumal die verschiedensten Beanspruchungen und Schädigungen des Körpers mit einer ACTH-resp. NNR-Hormonausschüttung beantwortet werden. Die Hypoglykämie stellt für den Körper eine unmittelbare Belastung dar, die an sich schon eine Stimulation der NNR zur Folge haben kann. Obwohl uns der Sinn dieser Reaktionsweise nach der Hypoglykämie einleuchtender erscheint als nach Belastung anderer Art, da es sich um einen spezifisch gegenregulatorischen Effekt handelt, kann diese Frage nicht eindeutig beantwortet werden.

Der initiale Blutcorticoidabfall 15 und 30 Min. nach der Insulininjektion ist schwierig zu deuten. Da das Adrenalin für die Glykogenolyse Rindenhormone braucht, ist es denkbar, daß gleichzeitig mit der Adrenalinausschüttung und dessen Wirkungsentfaltung am Leber- und Muskelglykogen die Rindenhormone vermehrt ins Gewebe abwandern und abgebaut werden. Diese Hypothese wird ferner gestützt durch die Untersuchungen von *Spengler* (39), die

ergaben, daß nach Adrenalininjektion die Blutcorticoidkonzentration beim Menschen absinkt.

An Hand der Versuche an Patienten mit kongenitalem, adrenogenitalem Syndrom konnten wir zeigen, daß eine spontane, der Norm entsprechende Erholung aus der mit 0,1 E Insulin/kg erzeugten Hypoglykämie auch möglich ist ohne zusätzliche NNR-Hormonausschüttung. Bei 3 in bezug auf den Blutzucker normal verlaufenden Insulintoleranztests erfolgte kein Anstieg der Rindenhormone im Blut. Sogar kleinste Blutcorticoidkonzentrationen scheinen für eine normale Gegenregulation zu genügen. So entsprach der Blutzuckerverlauf des 10 Tage nach der Tumorexstirpation bei Patient H. N. vorgenommenen Versuchs trotz der niedrigen Blutcorticoidkonzentration von nur 3 $\gamma\%$ und einer Urincorticoidausscheidung von 0 mg absolut der Norm.

Unsere Versuche sprechen für die Annahme, daß der die Glukocorticoide produzierende Anteil der NNR des Patienten mit kongenitalem adrenogenitalem Syndrom autonom ist und sich nicht vom Hypophysenvorderlappen über das ACTH steuern läßt.

In bezug auf die Insulingegenregulation läßt sich zusammenfassend folgendes feststellen: Die Erholung aus der Insulinhypoglykämie läuft in drei Phasen ab:

In der ersten Phase erfolgt die sofortige Behebung der Hypoglykämie durch das Adrenalin, für dessen Wirkungsentfaltung Rindenhormone in kleinen Mengen vorhanden sein müssen. Dabei werden die Glykogendepots geleert.

Zweck der zweiten Phase, in der die Rindenhormonwirkungen vorherrschen, ist die Wiederauffüllung der Glykogendepots, was z. T. auf Kosten des Eiweißstoffwechsels geschieht (Glukoneogenese).

In der dritten Phase wird sowohl der Kohlenhydrat- als auch der Eiweißstoffwechsel durch das Wuchshormon auf anabole Wege gelenkt und somit das Stoffwechselgleichgewicht wiederhergestellt.

Zusammenfassung. 1. Insulinhypoglykämie führt nach einem kurzen initialen Abfall zu einem Anstieg der 17,21-Hydroxycorticosteroide im Blut und zu deren vermehrter Ausscheidung im Urin.

2. Das Ausmaß des Rindenhormonanstiegs im Blut hängt ab von der momentanen Reaktionslage der Nebennierenrinde.

3. Bei 2 Patienten mit kongenitalem und 1 Patienten mit erworbenem adrenogenitalem Syndrom folgte der Insulinhypoglykämie kein regelmäßiger Anstieg der Rindenhormone im Blut.

4. Eine normale Insulingegenregulation erfolgt nur in Anwesenheit von Glukocorticoiden und eines zweiten rascher wirksamen Hormons, wahrscheinlich des Adrenalins.

Summary. 1. Hypoglycemia due to insulin produces a transient initial decrease, then a more prolonged increase in blood levels of 17,21-Hydroxycorticosteroids and leads to their increased excretion in the urine.

2. The degree of this adrenal cortical response is determined by the duration and the severity of the hypoglycemia and also by the responsiveness of the adrenal cortex at that time.

3. In 2 patients with congenital and 1 patient with acquired adrenogenital syndrom hypoglycemia was not regularly followed by an increase in blood corticoid levels. The blood-sugar curves, however, were normal.

4. The normal recovery from hypoglycemia due do insulin is dependent on the presence of glucocorticoids and probably on another, more rapidly effective agent, quite likely epinephrine.

Herrn Prof. Dr. *P. H. Rossier* danke ich bestens für die mir gewährte Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an der medizinischen Universitäts-poliklinik ausführen zu können.

Herrn Oberarzt Dr. med. *A. Labhart* bin ich für die Anregung zum Thema und seine freundliche Leitung der Arbeit, den Herren Dr. med. *G. Constam* und Dr. med. *A. Prader* für ihre wertvollen Ratschläge zu größtem Dank verpflichtet.

1. *Porges, O.*: Z. klin. Med. **69**, 341 (1910). – 2. *Karakascheff, K. Iv.*: Beitr. path. Anat. **36**, 401 (1904). – 3. *Pollak, L.*: Wien. med. Wschr. **1910**, 865. – 4. *Banting, F. G.*, und *Best, C. H.*: J. Lab. clin. Med. **7**, 251 (1922). – 5. *Houssay, B. A.*, und *Biasotti, A.*: C. R. Soc. Biol. (Paris) **104**, 407 (1930). – 6. *Boothby, W. M.*, und *Wilder, R. N.*: Med. Clin. N. Amer. **7**, 53 (1923). – 7. *Nelson, D. H.*, und *Samuels, L. T.*: J. clin. Endocr. **12**, 519 (1952). – 8. *Porter, C. C.*, und *Silber, R. H.*: J. biol. Chem. **185**, 201 (1950). – 9. *Bayliss, R. I. S.*, und *Steinbeck, A. W.*: Biochem. J. **54**, 523 (1953). – 10. *Hagedorn, H. C.*, und *Jensen, B. N.*: Biochem. Z. **135**, 46 (1923). – 11. *Mendel, B.*, und *Hoogland, O. L.*: Lancet **1950/II**, 16. – 12. *Randolph, T. G.*: J. Lab. clin. Med. **34**, 1696 (1949). – 13. *Reddy, W. R.*, *Jenkins, D.*, und *Thorn, G. W.*: Metabolism **1**, 511 (1952). – 14. *Frazer, R.*, *Albright, F.*, und *Smith, P. H.*: J. clin. Endocr. **1**, 297 (1941). – 15. *Kurtz, M.*, *De Bodo, R. C.*, *Kiang, S. P.*, und *Ancowitz, A.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **76**, 21 (1951). – 16. *Ottaway, J. H.*: Brit. med. J. **1953**, 357. – 17. *Stadie, W. C.*: Physiol. Rev. **34**, 52 (1954). – 18. *Levine, R.*, *Goldstein, M. S.*, *Huddleston, E.*, und *Klein, S. P.*: Amer. J. Physiol. **163**, 70 (1950). – 19. *Cori, C. F.*: Harvey Lect. **41**, 253 (1945/46). – 20. *Levine, R.*, *Goldstein, M. S.*: Recent Progr. Hormone Res. **11** (1954/55) (im Druck). – 21. *Hastings, A. B.*, *Renold, A. E.*, und *Teng, C. T.*: Recent Progr. Hormone Res. **11** (1954/55) (im Druck).

- 22. *Drury, D. R., und Greely, P. O.*: Amer. J. Physiol. **127**, 581 (1939).
- 23. *Groen, J., Kamminga, C. E., Willebrands, A. F., und Blickmann, J. R.*: J. clin. Invest. **31**, 97 (1952).
- 24. *McChesney, E. W., Mc Auliff, J. P., und Blumberg, H.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **71**, 220 (1949).
- 25. *Goldenberg, M., Serlin, I., Edwards, T., und Rapport, M. M.*: Amer. J. Med. **16**, 310 (1954).
- 26. *Sutherland, E. W., und Cori, C. F.*: J. biol. Chem. **188**, 531 (1951).
- 27. *Cori, C. F., und Cori, G. T.*: J. biol. Chem. **79**, 321, 343 (1928).
- 28. *Welt, I. D., Stetten, D. W., Ingle, D. J., und Morley, E. H.*: J. biol. Chem. **197**, 57 (1952).
- 29. *De Bodo, R. C., und Sinkoff, M. W.*: Recent Progr. Hormone Res. **8**, 511 (1953).
- 30. *Greaves, J. D., Freiberg, I. K., und Johns, H. E.*: J. biol. Chem. **133**, 243 (1940).
- 31. *Young, F. G.*: Proc. Amer. Diabetes Ass. **10**, 11 (1950).
- 32. *Recant, L.*: Fed. Proc. **11**, 272 (1952).
- 33. *Young, F. G.*: Proc. Amer. Diabetes Ass. **10**, 23 (1950).
- 34. *Milman, A. E., De Moor, P., und Lukens, F. D. W.*: Amer. J. Physiol. **166**, 354 (1951).
- 35. *Bornstein, J., Reid, E., und Young, F. G.*: Nature **168**, 903 (1951).
- 36. *Verzár, F.*: Proc. Colston Res. Soc. 5. Symp. London. 1952.
- 37. *Nelson, D. H., Sandberg, A. A., Palmer, J. G., und Tyler, F. W.*: J. clin. Invest. **31**, 843 (1952).
- 38. *Knick, B.*: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **14**, 6 (1953).
- 39. *Spengler, M.*: Acta endocr. (Kbh.) **13**, 306 (1953).
- 40. *Engel, F. L.*: Amer. J. Med. **10**, 556 (1951).
- 41. *Ashmore, J., Hastings, A. B., und Nesbitt, F. B.*: Proc. nat. Acad. Sci. **40**, 673 (1954).
- 42. *Bondy, Ph. K., Ingle, D. J., und Meeks, R. C.*: Endocrinology **55**, 354 (1954).

Curriculum vitae

Ich wurde 1929 in Zürich geboren, wo ich sechs Jahre die Primarschule und sechseinhalb Jahre lang das Kantonale Gymnasium besuchte. Nach bestandener Maturitätsprüfung im Jahre 1947 begann ich das vorklinische Studium in Lausanne und schloß es an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich mit der zweiten vorklinischen Prüfung im Jahre 1950 ab. Das gesamte klinische Studium absolvierte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich, wo ich im Herbst 1953 das Staatsexamen bestand.

